

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice JUILLE

Né le 26 décembre 1908, à Nedde (Haute-Vienne)
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

LES LÉSIONS SPLÉNO-HÉPATIQUES
AU COURS DE
L'ENDOCARDITE MALIGNE LENTE

Président : M. FIESSINGER, *Professeur.*

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice JUILLE

Né le 26 décembre 1908 à Nedde (Haute-Vienne)
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

LES LÉSIONS SPLÉNO-HÉPATIQUES
AU COURS DE
L'ENDOCARDITE MALIGNE LENTE

Président : M. FIESSINGER, Professeur.

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1936

DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE
Physiologie	Léon BINE ¹ .
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ÉCALLE.			
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A MON GRAND-PÈRE

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Avec toute ma tendresse reconnaissante.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR FIESSINGER

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR BOIDIN

Médecin de l'Hôpital Bichat

*Nous lui dédions cette thèse qu'il nous a
inspirée comme un faible témoignage de
notre profonde reconnaissance.*

*Dans des heures douloureuses, il a été
pour nous plus qu'un maître.*

*Nous le prions de croire à notre atta-
chement affectueux et à notre vive gra-
titude.*

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR HOUDARD

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

Il nous a donné la base de notre instruction chirurgicale.

Nous n'oublierons point la bienveillance toute paternelle qu'il eut pour nous.

En témoignage de notre respectueuse affection.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. LE DOCTEUR DONNET

Chirurgien honoraire des Hôpitaux de Limoges

M. LE DOCTEUR LEVANT

Accoucheur de l'Hôpital Beaujon

M. LE DOCTEUR LÉVESQUE

Médecin des Hôpitaux

M. LE DOCTEUR WEISMANN-NETTER

Médecin des Hôpitaux

*Faible témoignage de notre profonde
gratitude pour tout ce qu'ils nous ont
enseigné et pour leur bienveillance à notre
égard.*

A M. LE DOCTEUR ROQUES

Médecin des Hôpitaux

*Qui a bien voulu nous guider dans l'éla-
boration de cette thèse.*

En témoignage de notre gratitude.

A M. LE DOCTEUR GUY ALBOT

*Dont la haute compétence d'anatomo-
pathologiste nous a permis d'entre-
prendre cet ouvrage.*

LES LÉSIONS SPLÉNO-HÉPATIQUES AU COURS DE L'ENDOCARDITE MALIGNE LENTE

I

INTRODUCTION

C'est en 1882 que JACCOUD, dans une série de leçons cliniques remarquables, individualisa, à côté des endocardites rhumatismales décrites en 1841 par BOUILLAUD et des endocardites aiguës caractérisées par SENHOUSE-KIRKES en 1853, une forme particulière qu'il nomma endocardite infectieuse à évolution prolongée.

Mais c'est surtout OSLER qui, de 1885 à 1908, fit de cette affection, une véritable entité morbide et décrivit pour la première fois les lésions cutanées. Depuis, l'endocardite maligne lente a suscité de nombreux travaux tant bactériologiques que cliniques. Or, à la lecture de ceux-ci, nous nous sommes rendus compte que certains points particuliers étaient mal connus.

Ce sont :

- d'une part, l'existence de splénomégalies énormes;
- d'autre part, les lésions hépatiques.

Ayant observé, dans le service de notre maître, le

D^r BODIN, deux cas d'endocardite d'Osler où la splénomégalie était considérable, il nous a paru intéressant d'étudier, à leur occasion, les lésions spléno-hépatiques de cette affection.

II

OBSERVATIONS

Observation n° 1

Notre premier malade était un Italien de 30 ans qui n'avait d'autre antécédent qu'une syphilis contractée en 1922 et abandonnée à elle-même après 12 injections intra-veineuses de novarsénobenzol ; en juillet 1925, étant alors en Italie, il se plaignit de fatigue et d'oppression ; on lui trouva une aortite et une splénomégalie ; on lui fit de la radiothérapie splénique, mais chacune des sept irradiations détermina un clocher thermique à 40° et une lassitude extrême ; un traitement antisiphilitique ne fut pas mieux supporté et toutes les injections déclenchèrent des poussées fébriles.

De retour en France et voyant son état s'aggraver, le malade entra dans notre Service le 24 novembre 1925. S'il était un peu amaigri, si son teint était légèrement terreux, son état général restait bon dans l'ensemble ; sa température était irrégulière, oscillant à certaines périodes entre 37°5 et 38°5, à d'autres entre 37° et 38° avec parfois des clochers à 39°5.

Au cœur, on entendait un gros double souffle ; l'aorte

et les sous-clavières battaient violemment ; le pouls capillaire était très net.

La tension était de 16-5,5 à l'appareil de Vaquez. La radioscopie montrait un gros cœur et une grosse aorte, mais pas d'ectasie.

Le foie était gros, débordant de trois doigts le rebord costal, lisse et de consistance accrue.

La rate, facilement palpable, atteignait en dedans la ligne médiane et affleurait, en bas, la crête iliaque ; elle était douloureuse spontanément et à la palpation.

Par ailleurs, l'examen était négatif, mais on notait une déformation hippocratique des doigts et des orteils tout à fait caractéristiques.

Malgré l'absence d'antécédents nets de paludisme, malgré des recherches infructueuses d'hématozoaires dans le sang, on essaya, en raison de séjours prolongés en Sardaigne et dans des régions palustres, un traitement par la quinine et l'arrhénal qui n'eut aucune action sur la courbe thermique.

La réaction de Wassermann du sang ayant été, à deux reprises, fortement positive, on fit un traitement par le bismuth et le novarsénobenzol qui, loin d'amener une amélioration, fatigua le malade dont la fièvre sembla souvent augmentée par les injections.

L'état du malade ne se modifia pas beaucoup pendant les mois qui suivirent ; il présenta à plusieurs reprises un petit syndrome infectieux caractérisé par une élévation de la température, des manifestations articulaires transitoires à début brusque (hydarthrose, œdème rosé péri-articulaire, douleurs au niveau des grosses ou des petites articulations), des épistaxis, des douleurs et une tuméfaction de la rate et à deux reprises même, par de

l'herpès de la verge. Ces symptômes se succédaient en général dans le même ordre.

Voici, par exemple, celui d'une poussée survenue en février 1926 :

le 26, épistaxis, douleurs spléniques et augmentation de volume de l'organe.

le 27, hydarthrose du genou droit et scapulalgie gauche.

le 28 et le 1^{er} mars, manifestations rhumatoïdes discrètes au niveau de plusieurs articulations.

Puis, tout rentra dans l'ordre et la température qui avait présenté pendant ces quelques jours une exacerbation, revint à son niveau antérieur.

Nous portâmes alors le diagnostic de maladie d'Osler, mais de nombreuses hémocultures en aérobiose et en anaérobiose restèrent stériles.

Les examens du sang donnèrent des résultats comparables :

Anémie modérée autour de 3.000.000, sans hématies nucléées ;

Pas de myélécytose nette ;

Mononucléose variant entre 45 et 68 % ;

La résistance globulaire fut toujours normale, — même pour les hématies déplasmatisées, et la recherche des hémolysines fut négative à plusieurs reprises ;

Les temps de saignement et de coagulation furent normaux.

Alors que les dimensions du foie ne se modifiaient pas

sensiblement, celles de la rate devinrent peu à peu considérables.

En mars, la rate débordait largement la ligne médiane et descendait dans la fosse iliaque gauche ; de son pôle inférieur à la limite supérieure de la matité, elle mesurait plus de 30 cm. et son diamètre transversal dépassait 16 cm.

Vers le milieu d'avril 1926, un souffle mitral apparut ainsi que de l'œdème des membres inférieurs.

Le 25 avril, la température monta brusquement à 41°. On perçut des symptômes de condensation dans la moitié supérieure du poumon droit et le malade mourut le 27 avril, après 10 mois de maladie.

AUTOPSIE :

Cœur : ventricule gauche un peu gros ; léger athérome aortique ; grosses végétations sur les valvules aortiques et sur la mitrale ; quelques végétations pariétales au niveau du ventricule gauche.

Foie très gros (2.870 gr.). Sa surface est lisse et parsemée d'une multitude de taches jaunâtres de 1 à 4 mm. de diamètre, assez régulièrement arrondies, isolées ou groupées à la manière de folioles ; les mêmes taches s'observent sur toutes les tranches de section, si nombreuses qu'elles sont en beaucoup de points confluentes ; à la section, la consistance est un peu augmentée.

Rate énorme ; elle a plus de 35 cm. de long et pèse 1.170 gr. ; elle est d'aspect uniformément muscade ; il n'y a pas de péricapnité et la recherche la plus attentive n'y met en évidence aucun infarctus ancien ou récent.

Poumons : Le lobe supérieur droit présente un aspect d'hépatisation grise ; les deux bases sont congestionnées.

Tous les autres organes, y compris les centres nerveux, sont macroscopiquement normaux.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

Végétations : La sclérose valvulaire est intense ; superficiellement, le tissu scléreux est comme ulcéré et recouvert d'une mince couche de débris granuleux avec des agglomérations de microbes et de rares polynucléaires ; dans l'ensemble cette région est pauvre en cellules ; par contre, plus profondément, il existe des plages de cellules histiocytaires déjà fortement enserrées par le tissu collagène hypertrophique. La réaction histiocytaire, si fréquente au cours de toutes les endocardites malignes, a ses caractères habituels ; de volumineuses cellules rameuses s'anastomosent parfois entre elles ; leur noyau est clair, un peu irrégulier, leur protoplasme rose clair, homogène ; leur taille moyenne, deux à trois fois celle d'un fibroblaste. En quelques points, ces cellules tissulaires ont un volume considérable et deviennent de vraies cellules géantes ; leur noyau est double, triple ou multilobé ; leur protoplasme contient en quelques points des vacuoles ; ces cellules ne sont pas directement en rapport avec les régions nécrotiques mais entourées par une sclérose particulièrement dense.

Rate : Elle est scléreuse ; les artères à parois épaisses et scléreuses sont entourées d'amas lymphoïdes grêles ; les travées épaissies par du collagène séparent des sinus volumineux, congestionnés, avec une intense prolifération endothéliale.

Foie : Il présente d'importantes altérations qui expliquent l'aspect macroscopique d'hépatite hyperplasique ; la sclérose est modérée et porte surtout sur les espaces

de Kiernan qui envoient quelques expansions fibreuses vers les espaces-porte voisins et vers les veines centrolobulaires ; au centre des lobules, les sinusoides sont congestionnées, dilatées, les cellules de Küpffer turgescentes et parfois mobilisées ; les travées hépatiques sont atrophiées et formées par des cellules foncées à noyau pouvant être pycnotique ; elles nagent au large dans les logettes que dessine la réticuline dont les fibrilles hyperplasiques prennent les colorations du collagène ; ces altérations, maxima au centre des lobules, dessinent des travées dégénératives qui unissent les veines centrolobulaires.

Les régions parenchymateuses périportales sont le siège d'une hyperplasie cellulaire généralisée qui donne à l'ensemble du parenchyme un aspect nodulaire ; ces nodules hyperplasiques compriment les régions voisines atrophiques.

Poumon droit : Au niveau du lobe supérieur, on trouve des lésions de pneumonie grise congestive ; les bronches sont pleines de polynucléaires ; leurs parois sont mutilées, tigrées de lymphocytes et de polynucléaires, avec de volumineux capillaires qui leur donnent un aspect pseudo-angiomateux ; les parois des alvéoles sont scléreuses, nettement épaissies, et présentent de place en place des capillaires dilatés ; les cavités alvéolaires sont uniformément comblées par un amas de globules rouges, de cellules alvéolaires et de polynucléaires.

Reins : Les altérations rénales sont légères et uniformément réparties ; on note une congestion capillaire hémorragique dans les tubes excréteurs et une infiltration mononucléée dans la corticale ; les glomérules sont

congestionnés ; certains présentent des altérations plus importantes :

turgescence des cellules endothéliales du floculus et de l'endothélium de la capsule de Bowmann qui n'est scléreuse qu'en quelques points ;

il n'y a pas de nécrose parcellaire du floculus ; l'infiltration mononucléée s'accroît parfois autour des glomérules atteints ; quelques altérations tubulaires sont d'interprétation difficile, étant donné qu'il s'agit de pièces d'autopsie.

Observation n° 2

Notre seconde malade est une femme de 55 ans qui nous a été adressée par le Dr Louvet. Elle n'a pas d'antécédents personnels notables, mais son mari est mort à 35 ans d'une hémiplegie.

Au début de 1934, elle présenta une épistaxis qui dura 3 heures ; en février, on lui découvrit une grosse rate ; en juillet, elle présenta une nouvelle épistaxis très abondante qui dura 7 heures et le lendemain apparut un purpura des membres inférieurs ; les épistaxis se répétèrent, toujours importantes, et des taches purpuriques se produisirent à de nombreuses reprises sur la moitié inférieure du corps ; l'état général s'altéra peu à peu ; la malade fut prise d'une fatigue telle qu'elle dut rester couchée ; elle pâlit, prit un teint jaunâtre, mais son appétit resta bon et elle ne maigrit pas sensiblement ; à partir de novembre, sa température se mit à osciller autour de 38°.

Entrée dans le Service le 7 janvier 1935, elle présen-

fait de nombreux éléments purpuriques à divers stades sur les membres inférieurs et d'autres plus rares sur le tronc et les avant-bras ; le teint était d'un jaune sale, café au lait ; le foie, de consistance ferme, débordait le rebord costal d'un bon travers de doigt ; la rate, énorme, atteignait en dedans l'ombilic et descendait à deux travers de doigt au-dessous de la ligne bi-iliaque.

On trouvait un gros double souffle avec tension de 14-6 à l'appareil de Vaquez et pouls capillaire.

Le reste de l'examen clinique était négatif, à part des doigts très nettement hippocratiques.

Un examen du sang donna les résultats suivants :

Globules rouges ...	1.995.000.
Hémoglobine	45 %.
Globules blancs ...	3.200 avec un pourcentage normal.

Le temps de saignement était de 5 minutes, le temps de coagulation en bain-marie à 37° de 11 minutes (normalement 4 à 5 minutes) ; la coagulation était plasmatique et le caillot irrétractile.

La réaction de Wassermann était fortement positive dans le sang.

Il n'y avait pas d'albumine, mais l'examen du culot urinaire montra quelques leucocytes, des hématies assez nombreuses et deux cylindres hématiques.

Durant les jours qui suivirent l'entrée, le purpura s'atténua rapidement.

Le 15, on constata sur le médius gauche un pseudo-panaris d'Osler.

Le 16, au soir, la malade mourut subitement ; pendant son séjour, la température oscilla autour de 38°, avec

deux clochers vespéraux à 39° ; deux hémocultures restèrent négatives.

AUTOPSIE :

Cœur : légère hypertrophie du ventricule gauche ; deux des sigmoïdes aortiques portent de grosses végétations pédiculées ; la troisième présente une perforation arrondie de 3 mm. de diamètre avec une petite végétation sur le bord de la perforation ; de la sigmoïde moyenne part une traînée ininterrompue de végétations qui se poursuit jusque sur la grande valve de la mitrale.

Poumons : léger exsudat dans la plèvre droite ; quelques adhérences aux deux sommets ; congestion des bases.

Rate : énorme, pesant 1.500 gr. ; mesurant 30 cm. de haut en bas et 15 cm. de droite à gauche ; les sections montrent un aspect rougeâtre uniforme ; on ne peut découvrir aucun infarctus ; pas de périsplénite ; consistance un peu accrue.

Foie : gros ; 2.050 gr. ; de consistance ferme à la coupe ; les tranches ne montrent pas d'importantes anomalies morphologiques, à part un état un peu congestif.

Reins : couturés de cicatrices déprimées d'infarctus anciens.

Rien à signaler pour les autres organes.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

Végétations : Au niveau de la prolifération verruqueuse d'une des sigmoïdes aortiques, on trouve sous un revêtement de fibrine non organisée, une zone extrêmement épaisse où s'enchevêtrent des travées fibrineuses, des travées collagènes et des histiocytes volumineux et

nombreux ; des néo-capillaires sont en train de s'ébaucher ; la zone moyenne de la valvule est constituée par un tissu conjonctif assez dense, pauvre en cellules ; la face aortique de la valvule présente des lésions d'endocardite récente, sans thrombose parcellaire, légèrement exulcérées, constituées par des histiocytes tuméfiées.

Foie : Il présente des lésions d'hépatite nodulaire hypertrophique. Les veines centro-lobulaires sont réunies par des traînées d'atrophie hépatique légère et déjà en réticulose fibrillaire.

Ces zones encadrent de vastes nodules.

Dans les sinusoides, on note une quantité considérable de cellules d'origine kuppérienne.

Rate : Dans l'ensemble, c'est essentiellement une rate congestive. La congestion porte également sur les vaisseaux de la pulpe blanche, sur ceux des travées de Billroth et sur les sinus spléniques. Cette congestion est pure dans les territoires artériels. Elle s'accompagne d'une réaction cellulaire importante (plasmocytes, quelques polynucléaires) au niveau des sinus.

Il s'agit en somme d'une rate d'inflammation subaiguë beaucoup plus que d'une rate cardiaque.

Reins : Le rein est le siège d'une néphrite chronique d'allure évolutive indépendamment de la sclérose interstitielle, de la congestion, de la sclérose et de l'infiltration à polynucléaires des follicules. On note de très volumineux amas de cellules rondes.

Surrénales : Elles présentent une capsule scléreuse. Il existe une sclérose et une congestion nette de la corticale avec, de place en place, des zones d'hyperplasie nodulaire qui ébauchent l'aspect d'une cirrhose surrénale.

Poumons : Ils sont congestionnés et atteints d'alvéolite œdémateuse.

*
* *

En résumé, il s'agit dans notre première observation d'un sujet, — syphilitique mal traité, — n'ayant aucun antécédent rhumatismal, chez qui l'on voit survenir une asthénie progressive et fébrile en même temps qu'une splénomégalie importante. On trouve, à son entrée dans le service, un double souffle de la base, un foie volumineux et surtout une splénomégalie énorme, inhabituelle dans l'endocardite d'Osler. Au cours de son séjour, il présente des poussées fébriles en même temps qu'il se plaint de douleurs au niveau de l'hypochondre gauche coïncidant avec une augmentation de volume de la rate. Il meurt et à l'autopsie, on trouve une grosse rate sans infarctus et des lésions hépatiques d'un type spécial.

Dans notre deuxième observation, il s'agit d'une malade syphilitique, sans aucun antécédent notable qui entre dans le service pour un purpura hémorragique fébrile avec splénomégalie. On lui découvre un double souffle de la base, une hépatomégalie légère et surtout une hypertrophie considérable de la rate. Elle meurt subitement sans avoir présenté aucun phénomène douloureux au niveau de l'hypocondre gauche. L'autopsie confirme l'existence d'une rate énorme dans laquelle, on ne peut découvrir aucun infarctus.

Voici donc deux maladies d'OSLER s'écartant sensible-

ment du tableau clinique habituel fixé par les auteurs classiques :

d'une part, par le fait que nous y avons rencontré une splénomégalie vraiment considérable ;

d'autre part, par le fait que nous avons trouvé dans l'une, des poussées fébriles et douloureuses de l'hypochondre gauche évoquant d'emblée l'existence d'un infarctus splénique que l'autopsie n'a pas confirmée ;

Enfin, le foie a, dans ces deux affections, réagi de façon sensiblement identique et a présenté des lésions d'un type spécial, analogues dans les deux cas.

Nous allons, à l'occasion de ces deux formes cliniques un peu particulières, étudier les lésions spléno-hépatiques au cours de l'endocardite maligne lente, envisageant successivement les lésions spléniques, puis hépatiques, des points de vue clinique, histo-pathologique et en essayant enfin d'en découvrir la pathogénie.

III

LES LÉSIONS SPLÉNIQUES.

A. — **Cliniquement**, la valeur diagnostique de la splénomégalie et son importance dans l'endocardite maligne lente ont été très diversement interprétées par les auteurs classiques et modernes.

OSLER, après avoir insisté longuement sur les types de fièvre que l'on peut rencontrer et sur les nodosités cutanées, cite seulement la splénomégalie. Pour lui, c'est une augmentation modérée et d'ailleurs inconstante.

VAQUEZ, dans son traité des maladies du cœur nous enseigne que, « le moins inconstant des symptômes et la tuméfaction de la rate, douloureuse mais modérée à moins d'embolies ou d'infarctus. Nous l'avons notée dans les trois quarts de nos observations ».

Plus tard, revenant sur la question, il nous dit : « que la tuméfaction de la rate n'est pas considérable et elle ne l'est que lorsque la rate a été le siège d'un infarctus. Le plus habituellement, elle n'est que modérément augmentée de volume, un peu comme dans la fièvre typhoïde, ce qui contribue encore à l'erreur du dia-

gnostic. Une symptomatologie muette pour ainsi dire, consistant exclusivement dans un état fébrile ancien, dans une tuméfaction de la rate et dans la coexistence d'une lésion valvulaire chez un sujet dont les fonctions digestives sont conservées en même temps que l'état général se maintient bon, doit faire admettre qu'il s'agit d'une endocardite maligne à forme prolongée ».

M. LIAN nous dit également : « Parmi les troubles divers, sont à noter l'augmentation du volume du foie et de la rate. Celle-ci, est habituellement perceptible à la palpation et l'importance de la splénomégalie est déjà un peu significative car elle souligne l'importance de l'état infectieux ».

M. MOUQUIN affirme que la splénomégalie est un symptôme très fréquent, mais pas absolument constant. Elle se développe progressivement ; d'ordinaire, elle reste peu considérable, perceptible seulement par l'augmentation de l'aire de matité de percussion, mais elle est parfois perceptible par la palpation, au-dessous des fausses côtes. En cas d'infarctus embolique, la splénomégalie apparaît brusquement, au milieu de phénomènes douloureux très marqués.

M. DEBRÉ insiste au contraire beaucoup sur l'importance de la splénomégalie.

« C'est un signe capital et constant. Elle est due en partie tout au moins à la formation d'infarctus consécutifs à des artérites oblitérantes emboliques ; ce fait explique que l'augmentation de volume de la rate survienne brusquement et s'accompagne de douleurs dans la région splénique. Ces phénomènes douloureux

s'atténuent et la splénomégalie régresse peu à peu, mais la rate ne reprend pas son volume antérieur. A vrai dire, dans nombre de cas, la rate n'est pas aussi volumineuse. Souvent, comme l'a remarqué M. VAQUEZ, la splénomégalie reste modérée et rappelle celle qu'on observe dans la fièvre typhoïde. L'importance de la splénomégalie pour le diagnostic est très grande. »

M. LAUBRY dans son *Traité de Cardiologie*, nous enseigne que la tuméfaction de la rate est ordinairement progressive et insidieuse quand elle trahit la réaction au processus infectieux, brusque et douloureuse quand elle se complique d'infarctus. Elle est décelable soit à la percussion de la région splénique, soit à la palpation lorsqu'elle affleure, — ce qui se voit quelquefois —, le rebord des fausses côtes ou qu'elle le dépasse même sensiblement.

M. LEMIERRE, dans une monographie sur les endocardites infectieuses nous dit que la splénomégalie est habituelle, appréciable à la percussion et même à la palpation qui réveille parfois une douleur plus ou moins vive. La constatation d'un tel symptôme, chez un cardiaque fébricitant et plus ou moins anémié, possède une réelle valeur diagnostique. Ce n'est pourtant pas là un signe constant, et son absence ne doit pas, *a priori*, faire éliminer l'hypothèse d'endocardite lente.

M. CLERC écrit : « On observe une splénomégalie souvent accentuée ».

Enfin, plus récemment, dans une leçon clinique faite dans le service du Professeur ACHARD, M. MARCHAL nous dit : « La splénomégalie est modérée

dans la grande majorité des cas ; la rate est nettement percutable, avec un pôle inférieur qui déborde à peine le rebord costal. En cas de brusque augmentation du volume de la rate et de point de côté splénique, il faut soupçonner un infarctus. Notons enfin qu'en des cas exceptionnels le volume de la rate apparaît normal à l'examen clinique. »

Parallèlement à l'école française, les auteurs américains ont consacré à l'endocardite maligne lente des ouvrages remarquables où les statistiques prennent une place peut-être un peu trop importante et où l'essai de classification en formes bactériologiques apparaît assez artificiel. Les résultats de ces statistiques sont d'ailleurs discordants ; cela tient, sans doute, à ce que les uns étudièrent la splénomégalie sur des cadavres, au cours d'autopsie pour des affections très diverses dont ils n'avaient aucune donnée clinique ; les autres, au contraire, plus près de la vérité, comparèrent les données cliniques et nécropsiques.

Etudiant l'endocardite maligne lente de l'enfant, CLIFTON B. LEECH trouve que, sur 16 cas de maladies d'Osler d'enfants, dont le plus âgé avait 12 ans 1/2 et le moins âgé 15 mois 1/2, 10 fois la rate était palpable.

Sur ces 10 cas,

3 fois elle débordait de 2 cm.

1 fois de 1 à 2 cm.

1 fois de 1 cm.

1 fois de 2 à 3 cm. Deux fois elle était douloureuse.

Pour les adultes, les résultats divergent.

Certains auteurs ont en effet étudié les splénomégalias au cours d'autopsies faites pour des affections très diverses et entre autres pour les endocardites malignes lentes. Le pourcentage des splénomégalias y est très élevé.

J. ARNETT, étudiant le volume de la rate au cours d'autopsies de sujets morts d'« endocardite récurrente », trouve les résultats suivants :

Sur 88 cas d'endocardite récurrente, la rate était augmentée de volume 45 fois, ce qui fait donc un pourcentage de 51 %.

Il est vrai que sous le nom d'« Endocardite récurrente », l'auteur désigne tous les cas où existait un processus chronique sur lequel s'est fixé un processus aigu. « Il est possible, dit-il, que ce groupe contienne des cas d'Endocardite subaiguë ou infection à *Streptococcus viridans*, mais en raison des difficultés à en faire le diagnostic d'après les données de l'autopsie, sans l'histoire clinique ni les hémocultures, aucune tentative ne fut faite pour classer ces cas séparément. »

WILLIAM THAYER compara les données cliniques et nécropsiques et fit remarquer « que, alors qu'à l'autopsie il y a toujours une splénomégalie plus ou moins accentuée, nos statistiques montrent que, durant la vie, la rate était souvent impalpable ».

Il trouva les résultats suivants :

Sur 20 cas d'endocardite à viridans avec autopsie, 6 fois la rate était palpable, 13 fois non palpable, 1 fois indécise.

Sur 51 cas sans autopsie, la rate était palpable 25 fois, non palpable 25 fois et 1 fois indécise. Ce qui fait un pourcentage de 43 %.

Enfin, plus récemment, LAD-SYLLABA, synthétisant les travaux antérieurs et faisant part des siens, nous dit :

« L'hypertrophie de la rate aide au diagnostic si cet organe peut être palpé sous le rebord costal. Mais ce n'est pas toujours le cas.

« CAREY-COMBS trouve la rate tuméfiée dans 52 % des cas, VAQUEZ dans 75 % des cas, nous-même dans 80,4 % des cas. »

* * *

Que devons-nous conclure de tous ces travaux ?

C'est que :

- 1^o La splénomégalie est, au cours de l'endocardite d'Osler, un symptôme fréquent cliniquement et encore plus fréquent à l'autopsie ;
- 2^o Cette splénomégalie est modérée, le plus souvent percutable comme dans la fièvre typhoïde, plus rarement palpable ;
- 3^o Les auteurs classiques ne mentionnent pas l'existence des rates énormes que nous avons observées.

* * *

Cependant, quelques auteurs ont rapporté des observations de rates volumineuses.

MOSES BARRON et LITMANN, sur 1.200 autopsies pratiquées entre le 1^{er} janvier 1921 et le 1^{er} janvier 1931 ont trouvé 87 cas d'endocardite d'Osler et nous donnent les résultats suivants :

Sur 87 cas, il y en avait 74 avec splénomégalie, d'où pourcentage de 85,05.

Sur ces 74 cas avec splénomégalie, on trouvait :

16 cas où le poids de la rate oscillait entre 300 et 350 gr.

11 cas où il oscillait entre 350 gr. et 400 gr.

11 cas — entre 400 gr. et 450 gr.

8 cas — entre 450 gr. et 500 gr.

8 cas — entre 500 gr. et 550 gr.

1 cas — entre 550 gr. et 600 gr.

7 cas — entre 600 gr. et 650 gr.

2 cas — entre 650 gr. et 700 gr.

2 cas — entre 700 gr. et 800 gr.

7 cas — entre 800 gr. et 900 gr.

1 cas — entre 1.000 gr. et 1.200 gr.

Ces auteurs concluent en disant que l'endocardite d'Osler produit des splénomégalies et hépatomégalies modérées avec lésions des deux organes dans 27 % des cas, lésions de la rate seule dans 85 % des cas.

L'augmentation de volume de la rate résulte, d'après eux, d'une inflammation aiguë de l'organe souvent associée à des infarctus.

Nous voyons que si, dans la majorité des cas, la splénomégalie était modérée, l'auteur nous signale cependant :

7 cas où la rate pesait entre 800 et 900 gr.

et 1 cas où elle atteignait de 1.000 à 2.000 gr.

L'hypertrophie splénique est, comme nous l'avons dit, un signe important de la maladie d'Osler, mais une augmentation de volume aussi considérable que dans nos cas (la rate mesurait 35 cm. en son grand axe dans l'un, pesait 1.500 gr. dans l'autre) est très rarement rencontrée. Dans la majorité des cas, ces rates volumineuses sont des rates bourrées d'infarctus.

L'observation de CAUSSADE et ABEL en est un bon exemple.

Chez une femme de 27 ans morte d'endocardite maligne lente, ces auteurs ont trouvé une rate pesant 950 gr., farcie d'infarctus rouges et blancs non ramollis, dont l'un atteignait le volume d'un œuf.

Il en était de même pour l'observation de MM. OLMER, MOSINGER, J. OLMER, P. BUISSON et AUDIER.

Il s'agissait d'un sujet porteur d'un lupus du bras, dans les antécédents duquel on trouvait une crise de rhumatisme articulaire aigu, qui fut hospitalisé pour un état subfébrile avec état général déficient. Porteur d'un souffle systolique d'insuffisance mitrale, on lui trouva une rate palpable sur deux travers de doigt, l'aire de matité splénique mesurant 18 cm. dans sa plus grande longueur et 10 cm. dans sa plus grande largeur. Chez ce sujet, l'existence de cette splénomégalie, d'hématuries microscopiques, de nodules sous-cutanés fit faire le diagnostic d'endocardite d'Osler malgré deux hémocultures négatives.

A l'autopsie, la rate présentait à la coupe, sur un fond congestif, trois masses de la grosseur d'une amande. Leur aspect blanchâtre et arrondi était celui

de tubercules caséux et le diagnostic de tuberculose caséuse paraissait s'imposer et donner raison à l'hypothèse d'une généralisation tuberculeuse chez un lupique. Seul l'examen histologique devait ramener à la première hypothèse d'endocardite maligne lente en montrant l'existence d'infarctus blancs nécrotiques.

Dans ces deux cas où, comme nous le voyons, la splénomégalie était due à des infarctus, l'hypertrophie de la rate était loin d'atteindre la taille qu'elle avait dans les nôtres.

MM. ROUSLACROIX, POINSO et CAPUS ont cependant publié une observation où la rate atteignait la crête iliaque. Malheureusement, il ne s'agit là que d'un résumé incomplet où manquent les constatations nécropsiques.

Il s'agissait d'une malade, sans antécédents rhumatismaux, ayant présenté une endocardite lente qui aurait débuté par une forte splénomégalie. Puis survinrent des fourmillements dans l'hémiface gauche et les membres du même côté sans signes nerveux objectifs, d'autre part des abcès à type gangréneux de la fesse droite. Dans l'hémoculture aurait poussé un strepto-entérocoque ni hémolytique, ni viridans.

Enfin, MM. P. HARVIER et A. LAFFITE ont rapporté, sous le titre de : « Splénomégalie avec anémie symptomatique d'une endocardite aortique latente », le cas d'un sujet dont les antécédents sont absolument muets, chez lequel s'installent progressivement des douleurs

gastriques rebelles en même temps qu'un amaigrissement important.

Chez ce sujet, malade depuis six mois, on découvre, en même temps qu'un teint blafard avec décoloration des muqueuses, une rate énorme dont la limite inférieure arrondie atteint presque l'épine iliaque et dont le bord antérieur déborde l'ombilic à droite de la ligne médiane. Ses dimensions sont exactement de 25 cm. en longueur sur 18 cm. en largeur.

Le foie est légèrement augmenté de volume.

Il n'y a pas d'ascite, pas d'adénopathie périphérique. La température est normale, les bruits du cœur réguliers et bien frappés.

Le reste de l'examen est négatif, à part l'existence d'un vitiligo sur les bourses et le fourreau de la verge. Les réactions de Wassermann et de Hecht sont négatives dans le sang.

La formule sanguine révèle une anémie importante à 2.900.000, une légère polynucléose, et surtout une prédominance des éléments mononucléés.

Moyens mononucléaires et lymphocytes.....	14 %
Grands mononucléaires.....	16 %

Pendant 5 semaines aucun changement ne se produisit dans le tableau clinique. Puis survinrent deux petits clochers thermiques brefs autour de 38°, au cours desquels furent pratiquées deux hémocultures qui restèrent négatives.

Enfin, quatre jours avant la mort, on découvrit un souffle diastolique discret au foyer aortique.

L'autopsie montra l'existence d'une endocardite végétante des trois valvules aortiques dont le bord libre de chacune d'elles était doublé d'un bourrelet irrégulier de végétations verruqueuses friables. Un frottis montra, après coloration, quelques chainettes composées de trois à quatre cocci à Gram positif.

La rate était énorme, pesait 930 gr. et ne renfermait aucune trace d'infarctus. L'examen histologique de celle-ci révéla une splénite infectieuse d'un type un peu spécial, caractérisée par une remarquable hyperplasie du réticulum.

En conclusion, l'opinion qui se dégage de nos lectures est la suivante :

- 1^o La splénomégalie est un symptôme fréquent au cours de l'endocardite d'Osler ;
- 2^o C'est, en règle, une splénomégalie modérée plus perceptible que palpable ;
- 3^o Cette splénomégalie est indépendante de l'augmentation de volume du foie ;
- 4^o Les rares cas de splénomégalies relativement volumineuses que l'on a rapportées sont le plus souvent le fait d'infarctus ; un seul nous semble se rapprocher de nos observations.

B. — Lésions histo-pathologiques.

Les auteurs classiques se sont peu intéressés aux lésions spléniques.

Seul, M. LAUBRY, dans son traité de cardiologie, nous dit :

« La rate est parfois énorme, entourée de péricapsule fibreuse. Elle est le siège de prédilection des infarctus qui évoluent vers la sclérose et se présentent, les uns, sous forme d'une cicatrice rétractée, les plus récents sous forme d'une masse blanchâtre plus ou moins volumineuse de tissu nécrosé. Il est exceptionnel de constater la suppuration de l'infarctus. »

A l'examen macroscopique, d'après nos lectures et nos constatations, la rate est plus ou moins volumineuse. Sa surface est le plus souvent lisse. Parfois il existe une péricapsule importante. Elle a, en règle, un aspect muscade.

A la coupe, l'organe est généralement ferme. Il présente une coloration rougeâtre uniforme. Souvent sur ce fond congestif se détachent des noyaux arrondis, blanchâtres, de grosseur variable, mais dépassant rarement la taille d'une amande. Ce sont des infarctus blancs. Ils évoluent, en règle, vers la sclérose. Parfois lorsqu'ils sont récents, ils se présentent sous forme de tissu blanchâtre nécrosé. Il en était ainsi dans l'observation de MM. OLMER, MOSINGER, J. OLMER, P. BUISSON et AUDIER et nous avons vu qu'ils furent pris d'abord pour des tubercules caséeux. Seul l'examen histologique permet de redresser le diagnostic de tuberculose splénique fait jusqu'alors. C'est à ce sujet que M. le Professeur CORNIL insista sur l'importance de l'examen histologique.

Ces infarctus évoluent exceptionnellement vers la suppuration ; parfois, cependant, ils peuvent se rompre et donner lieu au cours d'une crise douloureuse de

l'hypocondre gauche à une hémorragie intra-péritonéale qui, si elle n'est pas diagnostiquée à temps, peut être mortelle.

A l'examen microscopique, il s'agit :

Tantôt d'une rate avec infarctus. On est frappé alors par la présence de nodules nécrotiques à contours arrondis, constitués par une masse éosinophile fibrillaire dans laquelle, on reconnaît encore la trame splénique avec, souvent, des noyaux pycnotiques.

Tantôt d'une rate infectieuse pure.

La capsule est parfois légèrement épaissie. Les corpuscules de Malpighi raréfiés et réduits de volume. La pulpe splénique présente très souvent une hypertrophie marquée du réticulum. Les splénocytes sont, en général, nombreux et il existe quelques rares polynucléaires. Les tissus sont d'aspect normal. Il en était ainsi dans l'observation de P. HARVIER et LAFFITE.

Tantôt d'une rate infectieuse et congestive.

La congestion porte, en règle, sur tous les vaisseaux, sinus spléniques, vaisseaux de la pulpe blanche et des travées de Billroth. Cette congestion s'accompagne d'une réaction cellulaire (plasmocytes, rares polynucléaires) au niveau des sinus. Il en était ainsi dans notre observation n° 2.

Tantôt d'une rate scléreuse et congestive.

Les artères ont des parois épaisses et scléreuses ;

les travées épaissies par du tissu collagène séparent des sinus volumineux, congestionnés avec une intense prolifération endothéliale. Il en était ainsi dans notre observation n° 1.

Tels peuvent être synthétisés les divers aspects histologiques que peut revêtir la rate au cours d'une endocardite d'Osler.

IV

PATHOGÉNIE

Nous venons de voir que, à côté de la splénomégalie modérée qui est la plus fréquente, il peut exister dans la maladie d'Osler des hypertrophies spléniques énormes.

Quelles peuvent être les causes de ces hypersplénomégalies ?

1° Les unes sont dues à des infarctus.

Nous avons déjà vu que la plupart des cas de splénomégalies assez considérables publiés jusqu'alors étaient consécutifs à des infarctus. Du reste, c'était là une donnée bien classique, et toute rate dépassant sensiblement le volume habituel était toujours imputée à un infarctus. VAQUEZ nous dit en effet :

« La tuméfaction de la rate n'est pas considérable, et elle ne l'est que lorsque la rate a été le siège d'un infarctus. »

Mais, s'il est vrai que les infarctus spléniques soient fréquents, et les tableaux dressés par John ARNETT soulignent bien cette fréquence, ils n'expliquent pas

toutes les splénomégalias. Cet auteur a, en effet, étudié les relations existant entre les infarctus spléniques et la splénomégalie. Cependant, il est difficile de se faire une opinion exacte du pourcentage des infarctus dans ce que nous nommons, nous, la maladie d'Osler, étant donné la classification complètement différente des auteurs américains en ce qui concerne les endocardites infectieuses.

Dans « l'endocardite récurrente », — et nous avons déjà vu que l'auteur entendait par là tous les cas où existait un processus chronique sur lequel s'était greffé un processus aigu, mais où pourraient exister des cas d'endocardites subaiguës ou infections à streptococcus viridans, — J. ARNETT trouve les résultats suivants :

Sur 88 cas d'endocardite récurrente :

il y avait : 23 cas avec infarctus, d'où pourcentage
26 %.

Sur ces 23 cas avec infarctus :

il y avait 8 cas d'infarctus, sans splénomégalie ;
15 cas d'infarctus avec splénomégalie,

d'où le pourcentage de rates augmentées de volume avec infarctus était de 33 %.

Le pourcentage des rates, sans infarctus, augmentées de volume était de 65 %.

Donc, d'après cet auteur, pour 33 % de splénomégalias avec infarctus, il y aurait 65 % de splénomégalias sans infarctus.

Quoi qu'il en soit, que l'infarctus soit dû dans certains cas à une embolie partie du cœur gauche, ou plus

souvent, comme le pensent MM. MERKLEN et WOLF, qu'il soit le résultat d'une artérite portant sur une ramification terminale créant, par prolifération endothéliale et par le caillot thrombosique, une oblitération dans laquelle toute suppléance est impossible, son tableau clinique est bien connu.

Il apparaît souvent au cours d'une véritable poussée évolutive. Brusquement, le sujet se plaint de violentes douleurs de la région splénique en même temps que l'on constate une augmentation de volume de la rate. Un clocher thermique paroxystique apparaît et on trouve souvent à son acmé, en même temps que le streptocoque par l'hémoculture, une augmentation brusque du taux de la leucocytose avec polynucléose. Les jours suivants, la douleur s'atténue : la splénomégalie régresse peu à peu, mais la rate ne reprend pas son volume normal. Le même épisode peut se reproduire à plusieurs reprises et la rate peut atteindre, dans certains cas, le milieu de l'abdomen.

Or, dans notre observation n° 2, deux poussées analogues survinrent, accompagnées en outre de douleurs articulaires, d'hydarthrose, d'épistaxis et même d'herpès de la verge, fait rare qui n'a pas été signalé au cours de cette affection. Le diagnostic clinique d'infarctus splénique fut fait, que ne confirma pas l'autopsie. L'exploration macroscopique et microscopique la plus attentive ne révéla point la moindre trace d'infarctus.

De ces faits nous devons conclure :

1° Que, si de nombreuses splénomégalias semblent

imputables à un infarctus, bon nombre sont complètement indépendantes de ce processus ;

- 2^o Que l'existence de douleurs vives au niveau de la région splénique, d'élévation thermique coïncidant avec une augmentation de la splénomégalie existante ne signifie pas forcément infarctus splénique.

2^o D'autres hypersplénomégalties peuvent représenter des rates hémolytiques.

On sait en effet que l'anémie constitue un signe très important de l'endocardite d'Osler. La pâleur du visage frappe dès l'abord ; la peau est blafarde, cireuse, ou même présente une teinte spéciale « café au lait ».

On sait également que, si le streptococcus viridans n'est pas hémolytique *in vitro*, il entraîne cependant *in vivo* un certain degré d'hémolyse minime, mais prolongée.

Enfin, on admet actuellement que, contrairement à l'opinion de SCHOTTMÜLLER, il n'y a pas d'opposition absolue entre les deux variétés de streptocoques et qu'il n'est pas rare de trouver du streptocoque hémolytique dans une endocardite maligne lente.

A côté de l'anémie, symptôme habituel, il est des cas où celle-ci prend une importance particulière, dominant le tableau clinique, et c'est à cette occasion que MM. ACHARD et FOIX décrivirent une forme clinique spéciale : « endocardite maligne lente à forme anémique ».

MM. COURTOIS-SUFFIT, SCHAEFFER et GARCIN en ont publié un bel exemple.

Ces auteurs, rapportant le cas d'une endocardite maligne lente avec forte splénomégalie, ont observé une jeune fille de 24 ans présentant un syndrome d'anémie pernicieuse aplastique (870.000 globules rouges) avec subictère, lésion aortique, hypertrophie modérée du foie, hypertrophie énorme de la rate qui atteignait le pubis ; l'autopsie ne fut pas autorisée, mais l'hémoculture fut positive.

Discutant l'origine de la splénomégalie, ces auteurs ont conclu qu'il était permis de penser que « l'hyper-splénomégalie ainsi que l'ictère, — bien connu dans les anémies graves depuis les observations de SYLLABA, CHAUFFARD, COURTOIS-SUFFIT, etc., — sont deux faits connexes relevant tous deux de la déglobulisation extrême, l'augmentation de volume de la rate étant partiellement en rapport tout au moins avec le rôle macrophagique intense qu'elle a dû jouer ».

Au point de vue anatomique, M. Noël FIESSINGER donne la description suivante de la rate hémolytique :

« Lorsqu'on examine la rate de ces sujets, on trouve une grosse rate, non scléreuse, mais congestive.

« Histologiquement, les corpuscules de Malpighi restent normaux et, dans la pulpe, les cordons de Billroth, qui séparent les sinus de la rate, apparaissent bourrés de globules rouges : à l'intérieur de ces cordons, en plus des globules sains, on trouve de nombreux macrophages chargés de débris de globules rouges et de pigments ferriques. »

3° *D'autres hypersplénomégalias peuvent traduire des rates cardiaques.*

La rate cardiaque a donné lieu à bien des discussions. On admet à l'heure actuelle que, dans les cardiopathies habituellement rencontrées, d'après les données nécropsiques, le volume de la rate est normal ou sensiblement supérieur à la normale. De plus, plus l'évolution a été chronique, plus la rate est ferme et rétractée.

D'après MM. ROUSSY, LEROUX, Ch. OBERLING, l'organe est dur, presque ligneux; la capsule, en règle, est fortement distendue.

A la coupe, le parenchyme présente une teinte rouge sombre, comparable à celle de la betterave cuite; l'aspect est assez homogène et l'on perçoit à peine les corpuscules de Malpighi sous forme de petits nodules grisâtres.

Histologiquement, d'après MM. CREYX et PIECHAUD, la rate cardiaque est caractérisée par la congestion du parenchyme. Ces auteurs distinguent deux variétés de congestion :

l'une passive : les sinus sont envahis de sang, les cordons folliculaires tantôt submergés, tantôt bien délimités ;

l'autre active : ici on note une réaction de la substance folliculaire qui produit de nombreuses cellules mononucléées, d'où hypertrophie consécutive. Ce type correspond à la rate lympho-sanguine de Gauckler.

Cet auteur pense que « la congestion cardiaque est, dans la grande majorité des cas, une congestion diffuse avec rate homogène », c'est-à-dire que les sinus et les cordons sont submergés de sang tandis que la substance folliculaire, plus ou moins comprimée, ne présente pas de signes de réaction.

Si, dans quelques cas, on décèle la réaction de la pulpe et des corpuscules, nous pouvons affirmer qu'elle est la signature d'une réaction toxique ou infectieuse surajoutée.

Lorsque la stase s'est établie, créant une augmentation modérée de l'organe, bientôt survient la sclérose.

Soit sclérose atrophique à point de départ capsulaire dans les axes conjonctifs vasculaires, dans les cloisons conjonctives intra-parenchymateuses;

Soit sclérose hypertrophique pulpaire de Gauckler caractérisée par une hyperplasie pulpaire aiguë, tendant à la chronicité et dont la nature ne fait pas de doute.

Nous voyons donc qu'après une courte phase congestive, qui entraîne une augmentation de volume modérée de la rate, survient rapidement une sclérose qui ratatine la rate sous les fausses côtes.

Si donc, chez un malade atteint de cardiopathie chronique, on découvre une rate volumineuse, peut-on admettre qu'il s'agit d'une asystolie spléno-hépatique ?

L'existence de l'asystolie splénique ou spléno-hépatique, bien qu'exceptionnelle, a été admise par

GILBERT et M. LEREBoulLET. On sait en effet que, s'il est fréquent de trouver le foie hypertrophié au cours de l'asystolie, il n'en est pas de même pour la rate qui subit fort peu le contre-coup de la stase dans le système veineux portal. Cependant, à cette règle classique, il existe quelques exceptions.

PARMENTIER rapportait déjà 3 observations où le poids de la rate variait entre 320 gr. et 520 gr.

Enfin, P. OULMONT et F. RAMOND ont publié deux observations d'asystolies spléno-hépatiques où les signes d'insuffisance cardiaque étaient à leur minimum.

Il s'agissait, dans les deux cas, de sujets porteurs d'une lésion cardiaque bien compensée, chez lesquels on voit survenir une hépatomégalie importante et surtout une splénomégalie considérable qui, chez l'un, mesurait 33 cm. en longueur et 31 cm. en largeur. Il n'existait aucune adénopathie périphérique. Etant donné la compensation apparente de la lésion, rien ne permettait de rapporter la splénomégalie à la cardiopathie. Il semblait qu'il y eût simple coïncidence.

L'évolution apyrétique se précipita dans les deux cas par l'installation d'un syndrome hémorragique grave entraînant une anémie intense d'un type un peu spécial, avec augmentation considérable des hémato-blastes et leucocytose normale. La mort survint dès lors rapidement.

A l'autopsie, la rate était volumineuse, de couleur violacée ; sa consistance plus considérable qu'à l'ordi-

naire. La section granuleuse laissait couler peu de sang.

L'examen microscopique révéla que la capsule des grosses artères était très épaissie ; les colonnes fibreuses spléniques étaient très hypertrophiées, des trousseaux conjonctifs en partaient, se dissociant dans l'épaisseur de la pulpe. Les corpuscules de Malpighi, très échancrés, étaient en voie de disparition avec de grosses hémorragies dans leur épaisseur.

Voici donc deux observations où les signes de défaillance cardiaque sont minimes, formant un tableau clinique loin de l'asystolie classique, puisqu'il se révéla d'abord par un gros foie et une grosse rate, ces deux organes semblant servir par leur hypertrophie de dérivatif à la masse sanguine en excès pour un myocarde affaibli. C'est ce qui expliquerait peut-être la latence des phénomènes ordinaires.

Les auteurs invoquent, pour expliquer cette anémie, l'existence d'une substance hémolytique ou toxique déversée par la rate.

Quoi qu'il en soit, voici deux cardiaques incontestables qui ont fait d'abord une congestion spléno-hépatique, et ont fini comme des sujets atteints de splénomégalie primitive de Banti, où la déglobulisation jouait un rôle important.

MM. CREYX et PIECHAUD pensent que, pour expliquer cette splénomégalie volumineuse, plusieurs processus sont en cause : la stase, l'hémolyse et presque toujours un élément infectieux.

On sait, depuis GAUCKLER, que seuls les processus

d'hémolyse chronique sont capables d'entraîner une réaction macrophagique, puis la sclérose hypertrophique pulpaire qui est leur véritable signature, et que ni la congestion passive, dont le type de sclérose est à point de départ capsulaire, ni la congestion active infectieuse éphémère, provoquant surtout l'hypertrophie folliculaire, ne sont capables de le produire.

4° D'autres hypersplénomégalias peuvent représenter des rates infectieuses.

Déjà en 1922, J. ARNETT disait : « La logique plaide plutôt pour l'infection que pour la pression en retour ou les infarctus, comme facteur étiologique le plus important de ces splénomégalias ».

On sait en effet que, dans toutes les maladies infectieuses, il y a un hyperfonctionnement de la rate qui, s'il ne se traduit pas toujours par une augmentation de volume, est toujours visible par des signes histologiques.

Cette augmentation de volume est généralement modérée, et considérée comme étant un signe de bon pronostic.

Cependant, M. AUBERTIN, dans une leçon consacrée à ce sujet, soulignait :

« Il y a certaines septicémies à forme particulière qui s'accompagnent de splénomégalie beaucoup plus marquée, c'est l'endocardite infectieuse à évolution lente ; chez ces malades, qui ont une anémie notable, la rate est tellement grosse qu'on a pu parfois faire

le diagnostic d'anémie pernicieuse ou anémie splénique. »

Au point de vue anatomo-pathologique, la rate infectieuse est le plus souvent modérée ; cependant « dans quelques cas d'endocardites lentes on peut voir des rates peser 500 à 600 grammes ».

La rate est alors diffluente, son tissu est quelquefois rougeâtre, d'autres fois grisâtre.

Au point de vue histologique :

1° Du côté des corpuscules de Malpighi, on constate des corpuscules augmentés de volume, présentant une transformation des lymphocytes en monocytes à noyau plus clair et un essaimage de lymphocytes.

Il y a donc en quelque sorte une hyperplasie, une suractivité fonctionnelle des corpuscules de Malpighi ;

2° Mais quand l'infection est plus grave, on peut voir des lésions dégénératives.

Les lymphocytes sont altérés, leur noyau plus petit, plus difficile à colorer, contracté ; parfois même il existe une véritable nécrose qui s'accompagne d'artérite de l'artériole centrale ;

3° Mais l'intérêt véritable se trouve dans la pulpe rouge, c'est-à-dire dans les cordons de Billroth et dans les sinus.

A ce niveau existe une suractivité macrophagique nette, une surproduction considérable de globules blancs et particulièrement des polynucléaires neutrophiles, dont certains sont altérés ; il existe de nombreux globules rouges plus ou moins déformés, une

augmentation considérable du nombre des macrophages surchargés de débris.

Tels sont les caractères cliniques et histopathologiques de la rate infectieuse.

Il semble bien que les hypersplénomégalias constatées dans nos deux observations soient de nature infectieuse. Cliniquement, tout semble plaider pour l'origine infectieuse.

L'existence de poussées fébriles coexistant avec l'augmentation splénique douloureuse, l'existence d'autres manifestations plus diffuses, frissons, hydarthroses, arthralgies, éveillent bien l'idée d'un essaimage microbien avec ensemencement de la rate. Il est vrai que les hémocultures, maintes fois répétées à ces occasions, se sont toujours montrées négatives, mais on connaît les difficultés pratiques que l'on éprouve à mettre en évidence le germe en cause, dans l'endocardite maligne lente.

Au point de vue anatomique, les lésions remarquées dans notre deuxième observation correspondent aux lésions classiques de la rate infectieuse ; seules les lésions trouvées dans notre première observation semblent s'en écarter. En effet, nous avons vu qu'il s'agissait surtout d'une rate scléreuse, avec cependant une congestion intense des sinus et une prolifération endothéliale très importante.

Cette transformation scléreuse s'explique peut-être par l'évolution plus longue. Enfin, si la sclérose était importante et dominante, l'existence d'amas lymphoïdes autour des artères scléreuses, l'existence

d'une endothélite alliée à une congestion intense des sinus traduisent suffisamment la présence d'un processus infectieux.

En conclusion, nous pouvons dire que, au cours de l'endocardite maligne lente, à côté de la splénomégalie modérée classique, on peut rencontrer des splénomégalies énormes qui ne sont pas dues à des infarctus, mais uniquement à une inflammation de la rate.

Comment différencier cliniquement tous les divers types que nous venons de décrire ?

Cela semble pratiquement impossible, et d'ailleurs il est probable que ces divers facteurs doivent s'associer.

Nous rappellerons, cependant, que l'augmentation de volume splénique brusque et douloureuse peut ne pas être due à un infarctus.

LES LÉSIONS HÉPATIQUES

Les altérations hépatiques de l'endocardite maligne lente sont fort mal connues et passées sous silence dans la plupart des articles classiques. Au cours de recherches bibliographiques assez étendues, mais qui ne peuvent être complètes pour un sujet qui a suscité une littérature aussi riche, nous n'avons vu ces lésions étudiées systématiquement que par cinq auteurs :

A. CALUGAREANU, ISTAMONOWA, L. CORNIL, M. MOSINGER et A. JOUVE.

A. — Cliniquement.

D'après CALUGAREANU, le foie est atteint dans tous les cas d'endocardite d'Osler ; il est hypertrophié, pouvant atteindre le double du volume normal, dur, irrégulier ; les nausées, les petits signes d'insuffisance hépatique sont la règle.

Il semble que cette opinion soit exagérée. En effet les manifestations hépatiques n'apparaissent pas très importantes. Parfois muette, la participation hépatique

se traduit le plus souvent uniquement par l'augmentation de volume de l'organe. Il est lisse, régulier ; sa consistance est accrue. C'est bien souvent à cette seule hépatomégalie de volume variable que se résume la participation hépatique.

Parfois, cependant, l'endocardite d'Osler revêt le tableau d'une asystolie irréductible fébrile et c'est alors que le foie présente tous les caractères du foie cardiaque.

Enfin, exceptionnellement, la participation hépatique peut se révéler par ictère.

B. — Lésions histo-pathologiques.

L'examen macroscopique révèle un foie augmenté de volume. Sa consistance est accrue, sa surface lisse. Dans l'un de nos cas, elle était parsemée de petites taches jaunâtres, assez régulièrement arrondies, isolées ou groupées.

A la coupe :

Tantôt il n'existe aucune anomalie morphologique, si ce n'est un état un peu congestif.

Tantôt, comme dans l'une de nos observations, on observe sur les tranches de section les mêmes taches jaunâtres aperçues sur la surface.

Histologiquement :

D'après CALUGAREANU on observe une dilatation des capillaires pouvant aboutir à leur rupture, une destruction des trabécules hépatiques, d'abondants

dépôts de pigment sanguin capturé par les cellules de Küpffer et les cellules hépatiques restées saines. Les espaces péri-portaux présentent une infiltration mononucléaire et une légère cirrhose, avec parfois dépôt de substance amyloïde.

La description d'ISTAMANOWA est plus intéressante. On sait que cet auteur distingue deux types évolutifs d'endocardite lente : des formes aiguës, rapides, proches de l'endocardite maligne septique, et des formes atténuées purement cardiaques, qui se différencient en outre par l'importance des embolies dans les premières, et par la plus ou moins grande intensité de la réaction du système réticulo-endothélial.

Dans les formes rapides, on observe, au niveau du foie, des nécroses centrolobulaires.

Dans les formes atténuées, il existe une stase considérable dans tout le système veineux de l'organe, aplatisant et atrophiant les cellules hépatiques, souvent infiltrées de graisse, mais ne présentant jamais de nécrose.

Dans les deux cas, la participation du système réticulo-endothélial est manifeste et les cellules de Küpffer montrent des indices de suractivité et de phagocytose.

Plus récemment, MM. L. CORNIL, M. MOSINGER et A. JOUVE ont fait une étude d'ensemble des lésions hépatiques au cours des endocardites malignes.

Les auteurs rapportent les constatations qu'ils ont faites au cours de 5 cas d'endocardites malignes lentes et envisagent successivement :

1^o L'ÉTAT DE DISTENTION VASCULAIRE.

Dans 5 cas, il existe des signes évidents de foie cardiaque, mais à un degré variable. Dans 2 cas on notait seulement une simple vaso-dilatation à prédominance péri-sus-hépatique, avec atrophie correspondante de l'épithélium hépatique ou nécrose débutante.

Dans les 3 autres cas, il existait en outre des hémorragies centro-lobulaires.

2^o LÉSIONS ÉPITHÉLIALES.

Les auteurs distinguent :

a) Les lésions communes secondaires à la stase d'origine cardiaque.

Elles sont caractérisées par l'atrophie et la nécrose centro-lobulaire consécutives à la vaso-dilatation et à l'hémorragie péri-sus-hépatique.

Dans le même groupe, il faut ranger les phénomènes de dégénérescence graisseuse développés autour de ces foyers.

b) Les lésions épithéliales du deuxième groupe comprennent 3 types :

1. Processus d'hépatite diffuse : lésions nucléaires généralisées consistant en une tuméfaction et une vacuolisation du nucléole ;
2. Foyers de dégénérescence graisseuse sans nécrose complète parsemant irrégulièrement le tissu hépatique ;

3. Des nécroses insulaires caractérisées :

- soit par une nécrose pure de coagulation ou granulo-graisseuse,
 - soit par des îlots de nécrose infiltrés de cellules réactionnelles (histiocytes-lymphocytes, plus rarement polynucléaires),
 - soit par des îlots de nécrose hémorragique.
- Tous ces foyers sont localisés à la zone intermédiaire du lobule hépatique.

3° RÉACTION DU SYSTÈME DE KÜPFER.

Les réactions du système réticulo-endothélial sont constantes.

- Tantôt tuméfaction et libération monocyttaire des cellules de Küpffer avec constitution en de rares points d'îlots histiocytaires ;
- Tantôt réaction plus diffuse avec mobilisation et constitution d'îlots histiocytaires minimes ;
- Tantôt constitution d'îlots plus volumineux à éléments hypertrophiques ;
- Tantôt, enfin, la réaction est intense avec de nombreux réticulocytes tuméfiés, et présence d'éléments bi-nucléés gigantesques rappelant par leur noyau les mégacaryocytes.

4° PRÉSENCE D'ÉLÉMENTS RÉACTIONNELS DANS LES ESPACES INTER-TRABÉCULAIRES.

constitués :

- Tantôt par des lymphocytes ;

- Tantôt simultanément par des lymphocytes et des polynucléaires ;
- Tantôt, à côté de réticulocytes libres, par des lymphocytes, des polynucléaires et des plasmocytes.

5° LES ESPACES DE KIERMAN

Sont libres dans deux cas, infiltrés dans les autres cas d'îlots réactionnels.

De cette étude, les auteurs concluent que, dans la maladie d'Osler, il existe dans tous les cas, mais à un degré variable, des réactions réticulo-endothéliales hépatiques et des lésions de stase cardiogène.

Si, comme MM. CORNIL, M. MOSINGER et A. JOUVE, nous avons constaté dans nos deux observations une réaction importante du système réticulo-endothélial coexistant avec une congestion surtout intense au niveau des sinusoides, les lésions étaient beaucoup plus systématisées.

Nos deux cas, où manquaient les nécroses centro-lobulaires, se rapprochaient des formes atténuées d'ISTAMANOWA.

En effet, à l'examen au faible grossissement, les deux coupes avaient exactement le même aspect nodulaire, et dans les deux cas on trouvait la morphologie typique d'hépatite hyperplasique nodulaire.

La sclérose est modérée et porte surtout sur les espaces de Kierman, qui envoient quelques expansions fibreuses vers les espaces porte voisins et vers les veines centro-lobulaires.

Au centre des lobules, les sinusoides sont congestionnées, dilatées, les cellules de Küpffer turgescentes et parfois mobilisées.

Les travées hépatiques sont atrophiées et formées par des cellules foncées à noyau pouvant être pycnotique; elles nagent au large dans les logettes que dessine la réticuline, dont les fibrilles hyperplasiques prennent les colorations du collagène.

Ces altérations, maxima au centre des lobules, dessinent des travées dégénératives qui unissent les veines centro-lobulaires.

Les régions parenchymateuses péri-portales sont le siège d'une hyperplasie cellulaire généralisée qui donne à l'ensemble du parenchyme un aspect nodulaire. Ces nodules hyperplasiques compriment les régions voisines atrophiques.

VI

PATHOGÉNIE

Ces altérations d'hépatite hyperplasique nodulaire ne sont pas spécifiques à l'endocardite d'Osler. De même que la réaction inflammatoire de type histiocytaire de l'endocarde traduit simplement une réaction cellulaire locale vis-à-vis d'un germe pathogène de virulence modérée et n'est pas plus caractéristique du rhumatisme articulaire aigu que de l'infection streptococcique, de même ce mode réactionnel du foie n'est pas propre à l'endocardite lente.

Chaque fois qu'existent des manifestations inflammatoires subaiguës, de quelque nature qu'elles soient, le parenchyme hépatique réagit de façon identique : atrophie cellulaire et réaction nodulaire hyperplasique.

De plus, l'aspect d'hyperplasie observé semble présenter un intérêt considérable pour la pathogénie des cirrhoses ; tous les éléments constitutifs du foie cirrhotique existent, sauf la sclérose ; leur association permet de comprendre comment se constitue le foie cirrhotique.

En réalité, d'après M. Guy ALBOT, « ces affections entrent pour une part bien minime dans le déterminisme de la cirrhose. Les altérations cirrhoïdes que nous avons observées ne sont qu'ébauchées. Elles ont simplement eu l'avantage de nous montrer ici, encore, le même mode réactionnel du foie à une irritation chronique : atrophie cellulaire, sclérose localisée, réaction hyperplasique nodulaire para-portale .»

VII

CONCLUSIONS

De cette étude des lésions spléno-hépatiques au cours de l'endocardite maligne lente, nous concluons :

1° Que la splénomégalie est un symptôme fréquent cliniquement et encore plus fréquent à l'autopsie ;

2° Que cette splénomégalie est indépendante de l'augmentation de volume du foie ;

3° Que, à côté des splénomégalias modérées classiques, on peut rencontrer dans l'endocardite d'Osler des rates de dimensions énormes ;

4° Que, contrairement à l'opinion classique, ces hypersplénomégalias ne sont pas forcément dues à un infarctus ;

5° Que, au cours d'une endocardite maligne lente, une augmentation brusque du volume de la rate, coexistant avec des douleurs vives à ce niveau, ne traduit pas obligatoirement un infarctus, mais peut révéler simplement une poussée infectieuse splénique ;

6° Enfin, que les lésions hépatiques peuvent revêtir le type d'hépatite hyperplasique nodulaire, lésion non spécifique à l'endocardite maligne lente, mode réactionnel commun à tout processus irritatif chronique.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu : le Président de la thèse,
FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBOT (Guy). — Hépatites et cirrhose. Thèse de la Faculté de Paris, 1931, p. 73-75.
- ARNETT (John). — Splenic and hepatic enlargement in endocarditis; a study of two hundred and eighty-six autopsy findings. *The American Journal of Medical Sciences*, 1922, t. CLXIII, n° 4, p. 590-594.
- AURETIN. — Maladies de la rate. Cours professé à la Faculté de Paris en 1927, p. 12.
- BARON MOSES and LITMAN (A. B.). — Importance of hepatomegaly and splenomegaly in differential diagnosis. *The Archives of Internal Medicine*, année 1923, t. 50, p. 240-256.
- CALUGAREANU ASTRA. — L'endocardite à forme lente. *Annales de Médecine*, 1925, t. XVII, n° 6, p. 633-642.
- CAUSSADE (L.) et ABEL. — A propos d'un cas d'endocardite maligne à forme prolongée. *Revue médicale de l'Est*, 1921, t. XLIX, n° 5, p. 151-159.
- CLERC. — Endocardite maligne lente. *Traité de Pathologie Médicale* de F. Bezançon, M. Labbé, L. Bernard, t. IV, p. 185-196.
- CLIFTON B. LEACH. — Streptococcus viridans endocarditis in children. *The American Journal of Medical Sciences*, année 1930, t. 180, p. 621-628.

- CORNIL (L.), MOSINGER (M.) et JOUVE (A.). — Lésions hépatiques dans les endocardites malignes. *Annales d'Anatomie Pathologique*, 1935, t. 12, p. 1102-1108.
- COURTOIS-SUFFIT, SCHAEFFER (H.) et GARCIN. — Un cas d'endocardite maligne à forme d'anémie pernicieuse aplastique. *Archives des Maladies du cœur*, 1924, t. XVII, n° 7, p. 418-424.
- CREYX et PIÉCHAUD. — Splénomégalie des cardiaques. *Paris Médical*, 1923, p. 179-181.
- DEBRÉ (R.). — Endocardite maligne à évolution lente. *Revue de Médecine*, 1919, t. 30, p. 198-243, 346-365, 438-476, 508-516.
- FIESSINGER (N.). — Ictères hémolytiques. *Science Médicale Pratique*, 1935, 1^{er} novembre, p. 61 à 67.
- GILBERT et LEREBOULLET. — Rapport au XI^e Congrès de Médecine, 1910.
- HARVIER (P.) et LAFFITE (A.). — Splénomégalie avec anémie symptomatique d'une endocardite aortique latente. *Paris Médical*, 1931, t. LXXXI, p. 301-303.
- ISTAMANOWA. — Histologische Befund dei Endocarditis lenta. *Wirschow's Archiv*, 5 mai 1928, t. CCLXVIII, n° 5, p. 225.
- LAUBRY (Ch.). — Endocardite maligne lente in *Nouveau Traité de Pathologie Interne* de Ed. Enriquez, A. Laffite, t. III, p. 429-449.
- LEMIERRE. — Endocardites infectieuses. *La Pratique Médicale illustrée*, p. 39-60.
- LIAN. — Endocardite maligne lente in *Traité de Pathologie Médicale* de Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix, t. IV, p. 243.
- MARCHAL. — Endocardites infectieuses. *Science Médicale Pratique*, 1934, 1^{er} avril, p. 224 à 233.

- MERKLEN (P.) et WOLF (M.). — Participation des endothéliites artério-capillaires au syndrome de l'endocardite maligne lente. *Presse Médic.*, 25 janvier 1928, t. 7, p. 97-100.
- MOUQUIN. — Endocardites malignes lentes in *Traité de Pathologie Interne* de Vidal et Teissier, t. X, fasc. II, p. 170.
- OLMER, MOSINGER, OLMER (J.), BUISSON (P.) et AUDIER. — Endocardite à marche lente chez un lupique avec aspects pseudo-tuberculeux de la rate et des reins, coronarite oblitérante et nécrose miliaire du foie. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 5 avril 1935, t. I, p. 634-638.
- OSLER. — Chronic Infections endocarditis in *The Quarterly Journal of Medecine*, 1908-1909.
- OULMONT (P.) et RAMOND (F.). — Asystolie spléno-hépatique. *Presse Médicale*, 23 décembre 1901, n° 103, p. 345.
- ROUSLACROIX, POINSO et CAPUS. — Maladie d'Osler primitive à forme splénomégaly. *Marseille Médical*, décembre 1933, p. 736.
- ROUSSY, LEROUX, OBERLING (Ch.). — Précis d'Anatomie pathologique, 1933, t. I, p. 114-115, 359-362.
- SYLLABA ASTRA. — *Annales de Médecine*, 1928, Prague, p. 430.
- THAYER (William). — Studies of Bacterial Endocarditis. *The John's Hopkin's Hospital Reports*, année 1926, t. XXII, fasc. 1, p. 93.
- VAQUEZ. — Endocardite maligne prolongée. *Traité des Maladies du cœur*, p. 270.
- Endocardite maligne prolongée. Société Médicale des Hôpitaux, 1917, p. 1212.
-

